RNAهای بلند غیرکد کننده (LncRNA) و اهمیت آن‌ها در بیماری‌های انسانی

● فرزانه امیر ماهانی
دانشجوی دکترای ژنتیک

● نسیم ابراهیمی
دانشجوی دکترای ژنتیک

● دکتر صادق ولیان بروجنی
متخصص ژنتیک پزشکی، استاد ژنتیک دانشگاه اصفهان، رئیس مرکز ژنتیک پزشکی اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک
svallian@sci.ui.ac.ir

❑ چکیده

ژن‌های کد کننده پروتئین تنهـا بخش کوچکی از ژنوم انسـان را تشکیل می‌دهند و قسـمت اعظمی از توالی‌های ژنومی از نظر رونویسـی خاموش هسـتند. اما مشـاهدات اخیر نشـان دهنده وجود عناصر عملکـردی مهم از جمله رونوشـت‌های غیر کد کننده بلند در ژنوم انسان می‌باشد. RNA های بلند غیر کد کننده (lncRNA) یک کلاس از رونوشت‌های غیر کد کننده با طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید در ژنوم انسـان می‌باشـند کـه عملکرد خـود را از طریق مکانیسـم‌های متعددی شـامل فرا خواندن کمپلکس‌های تغییر دهنده کروماتین به جایگاه‌های خاصی از ژنوم، ایجاد داربست‌های مولکولی، تعدیل فرآیند رونویسی و تنظیم بیان miRNA ها انجام می‌دهند. مطالعات اخیر بر نقش فزاینده ایـن lncRNA ها در پاتوژنـز بیماری‌های مختلف تاکید دارد و این موضوع که ژن‌های کد کننده پروتئین تنها عامل در بروز بیماری‌های انسانی هسـتند را به چالش می‌کشد. این مطالعه به بررسـی lncRNA ها و نقش کلیدی آن‌ها در بیماری‌های انسانی از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی و عروقی، مالتیپل اسکلروزیس و ... می‌پردازد.

کلمات کلیدی: RNA بلند غیر کد کننده، lncRNA، سرطان، بیماری‌های قلبی و عروقی

❑ ۱- مقدمه

براسـاس یافته‌های پروژه دایره المعارف عناصر DNA[1]، ژن‌هـای کد کننـده پروتئیـن تنها ۲ تـا ۳ درصد از کل ژنوم انسـان را تشـکیل می‌دهند، در حالی که بیش از ۷۵ درصد ژنوم به رونوشـت‌های غیر کد کننده پروتئین نسخه برداری می‌شـود (۱). کشـف RNA های غیر کد شونده (ncRNAs) در سال ۱۹۵۰، سبب تغییر در پدیده مرکزی زیست‌شناسی مولکولی شد، اما این رونوشت‌ها برای دهه‌های متمادی به عنوان اجسـام بدلی[2] یا پارازیت نسخه برداری[3] شناخته می‌شدند. بعداً پیشـنهاد شد که RNA های غیر کد شـونده به عنوان واسطه‌هایی بین عناصر حسی ژنتیکی و عناصر گیرنده مشـارکت می‌کنند و بنابراین محصول کد شونده ژنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. با توسعه دیدگاه‌های وسـیع ژنومی، تکنولوژی‌های تعیین توالـی با بازده بالا[4] و

1- Encyclopedia of DNA Elements
2- spurious body “garbage”
3- scrambled transcriptional “noise”
4- high throughput sequencing technology

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

مدل‌هـــای داخـــل بدنی[5] عملکـــردی، نقش‌های زیســـتی RNA های غیر کد شـــونده در سرطان و بیماری‌های های انســـانی، فرآیندهای اپی ژنتیکی، نسخه برداری و تنظیمات بعد از نسخه برداری پدیدار شدند. معمولاً حد آستانه ۲۰۰ جفت باز RNA های غیر کد شـــونده را به دو گروه کوتاه و بلند تقســـیم می‌کند (۲). RNA های غیر کد شـــونده طویل[6] خطی بر اساس ظاهرشـــان از ایزوفرم های حلقوی[7] مجزا می‌شـــوند. RNA های غیر کد شـــونده کوتاه[8] شامل miRNAs، short interfering RNAs (siRNAs) و PIWI- interacting RNAs (piRNAs) هســـتند (۳).

RNA های غیر کد شـــونده بلند، یـــک گروه هتروژن از RNA ها بـــا طولی بین ۲۰۰ تا ۱۰۰ هـــزار نوکلئوتید هســـتند که توســـط RNA پلیمرازهای ۲ و ۳ یوکاریوتی و در هـــر ناحیه از ژنوم نســـخه برداری می‌شـــوند، اما فاقد قالب خوانش باز[9] بوده ولی می‌توانند پلی آدنیله بوده یا این که دم پلی A نداشته باشـــند. از سال ۱۹۷۰ RNA های غیر کد شـــونده بلند متنوعی در گونه‌های مختلف، شـــامل گیاهان، بی مهرگان و پســـتانداران تشـــخیص داده شدند. اولین کشـــف در مورد نقش ویـــژه تنظیم ژنی RNA های غیر کد شـــونده بلند به اوایل دهـــه ۱۹۹۰ بر می‌گردد، که مربـــوط به تعدیل کننده‌های اپـــی ژنتیکی H19 و XISt بود. اخیراً مطالعات مرتبط وســـیع ژنومی[10] مشخص نمودند که lncRNA ها به عنوان مولکول‌های تنظیم کننده بیان ژن در ســـطوح اپی ژنتیکی، رونویســـی و پس از رونویسی هســـتند، که با الگوهای بیان مختـــص بافتی، توزیع داخل ســـلولی و نقش‌های مختلف تنظیمـــی در مراحل تکوینی شناخته می‌شـــوند. همچنین شواهد اخیر پیشنهاد می‌کند کـــه lncRNA هایی که در تنظیم بیان ژن نقش دارند، به واســـطه عملکرد خود به صورت انکوژن یا مهارکننده تومور می‌توانند در پیشـــرفت سرطان نقش داشته باشند. بنابراین lncRNA ها به عنوان اهداف جدید در تشخیص و درمان بیماری‌ها از جمله سرطان، بیماری‌های عصبی، خود ایمنی و التهاب شـــناخته شـــده‌اند (۴). در این مقاله ما به بررسی زیست شناسی lncRNA ها و نقش آن‌ها در بیماری‌های انسانی پرداخته‌ایم.

❑ ۲- بیوژنز[11] و طبقه بندی LncRNA ها

اکثر lncRNA ها توسط ماشـــین رونویسی پلیمراز II مرتبط با کروماتین رونویســـی و پردازش می‌شـــوند، یعنی ماننـــد mRNA ها، دارای کلاهک '۵، تغییرات هیســـتون مرتبط با طول نســـخه برداری و پلی آدنیلاســـیون هستند. همچنین lncRNA های پلی آدنیلیه نشده ای وجود دارند که از پروموتورهای pol III رونویسی می‌شوند و lncRNAهای مرتبط بـــا snoRNA هـــا (sno-lncRNAs) از طریق اینترون هایی ماشین snoRNP بیان می‌شوند (۵). به‌طور کلی، نقشه lncRNA ها تا کنون در طیف وسیعی از مناطق ژن، از جمله مناطق بین ژنی، پروموتوری، تقویت‌کننده‌ها[12] و اینترون ها مشخص شـــده است. LncRNAها براساس تقریـــب ژنومی بین ژن‌های همســـایه در پنج گروه متفاوت قرار می‌گیرند:

lncRNA هـــای ســـنس، که در همـــان جهت ژن‌های کد کننده همپوشـــان با حداقل یک اگزون مثل GAS5 و MALAT1، رونویسی می‌شوند.

lncRNA هـــای آنتی ســـنس، که به نام نســـخه‌های آنتی‌سنس طبیعی نامیده می‌شوند، از رشته مخالف ژن‌های

5- In vivo
6- Long or large non-coding RNAs
7- Circular non –coding RNAs
8- Short non-coding RNAs
9- Open reading frames (ORFs)
10- Genome-wide association study (GWAS)
11- Biogenesis
12- Enhancers

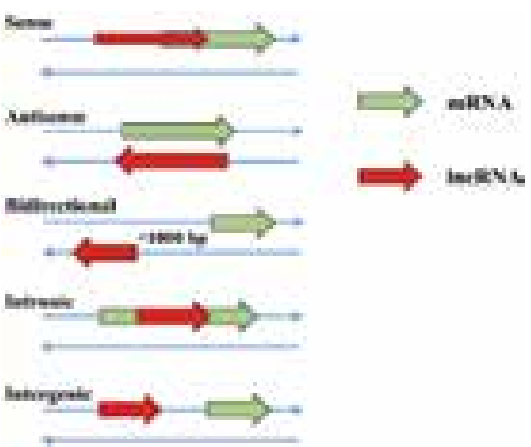
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

کد شـــونده رونویسی شـــده و با mRNA های سنس در انتهای '۵ (واگرا با NAT[13] یا ســـر به ســـر) یا '۳ (همگرا با NAT یـــا دم به دم)، مثل نســـخه برداری HOTAIR در جهت آنتی ســـنس فاکتورهای نســـخه برداری هوموباکس پستانداران که لوکوس آن روی کروموزوم 12q13,13 قرار دارد، همپوشانی دارند.

lncRNA های دو طرفه، که معمولاً در دو مســـیر واگرا از نواحی پروموتوری یا تقویت کننده، معمولاً در داخل چند صد باز آغاز می‌شوند، RNA های مرتبط با تقویت کننده‌ها (eRNAs[14]) و lncRNA هـــای مرتبط بـــا پروموتور [15] (PALRs) را تولید می‌کنند.

lncRNA هـــای اینترونی، که از داخل اینترون یک ژن کد کننده بدون همپوشـــانی با اگزون ها در هر انتها، مانند COLDAIR، کـــه در اولین اینترون جایگاه ســـرکوبگر گلدهی FLC[16] قرار دارد، رونویسی می‌شود.

lncRNA های بین ژنـــی[17]، که همچنین RNA های غیـــر کد شـــونده مداخله گـــر، lincRNA یا lncRNA مستقل نامیده می‌شوند و واحدهای نسخه برداری آن‌ها به طور غیرمســـتقل بین دو ژن کـــد کننده دورتر از حداقل ۵ کیلو باز از هر انتها، قرار دارند (شکل ۱) (۶).



شکل ۱: آناتومی جایگاه lncRNA ها (۶).

❑ ۳- جایگاه درون سلولی lncRNA ها

LncRNA ها به طور وســـیع در بافت‌هـــای گوناگون توزیـــع شـــده‌اند، اگـــر چه کـــه برخـــی از lncRNA ها بیـــان اختصاصـــی بافت دارنـــد. مکان یابی درون ســـلولی lncRNAهـــا می‌توانند در طیف گســـترده ای از اجزای درون ســـلولی مانند سیتوپلاســـم، یا هســـته و یا در هر دو مشاهده می‌شود.

بـــرای مثـــال، Gomafu فقـــط در speckle هـــای هســـته ای قـــرار دارد. مـــکان یـــک lncRNA می‌تواند نشـــان دهنـــده عملکـــرد احتمالـــی آن باشـــد. برخـــی lncRNA هـــا ماننـــد Xist، MALAT1، HOTTIP منحصـــراً در هســـته قـــرار دارنـــد، در حالـــی کـــه برخی دیگـــر از جملـــه SENCR تنهـــا در سیتوپلاســـم یافت شده‌اند (۷).

❑ ۴- تکامل ژن‌های lncRNA

بســـیاری از RNA هـــای غیرکد شـــونده کوچک مانند microRNA و snoRNA هـــا در بیـــن گونه‌هـــای مختلف بســـیار حفاظت شـــده‌اند، در حالی که به طور کلی lncRNA ها به خوبی حفاظت نشـــده‌اند که در گذشـــته به اشـــتباه دلیـــل ناکارآمدی lncRNA ها می‌دانســـتند، به عنوان مثال بســـیاری از lncRNA های شناخته شده ماننـــد Air و Xist کمـــی حفاظت شـــده‌اند، این به این معنی اســـت که lncRNA ها نســـبت به RNA های کد شـــونده در برابر تغییرات محیطی انعطاف پذیرتر می‌باشند؛ امروزه پیش بینی شـــده اســـت که lncRNA ها در طی فرآیند انتخاب طبیعی و تکامل موجودات به دلیل خاصیت انعطاف پذیری و نیمه حفاظتیشـــان، می‌توانند نقش مهمی داشته باشند.

البتـــه با وجود حفاظت شـــدگی پاییـــن lncRNA ها بســـیاری از آن‌ها شـــامل نواحی به شدت حفاظت شده ای می‌باشـــند، از جمله H19 که در موش و انســـان شباهت

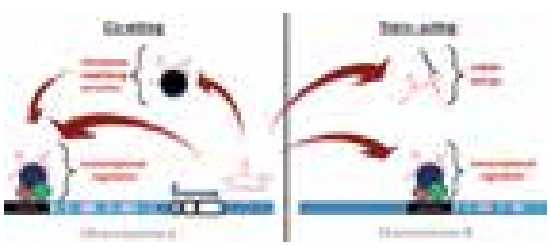
13- Natural antisens
14- Enhancer RNAs
15- Promoter Associated long RNAs
16- Flowering Locus C
17- Long intergenic non-coding RNAs

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

بسیاری دارند (۸).

❑ ۵- مکانیســـم‌های تنظیمی و عملکردهای شناخته شده lncRNA ها

مطالعات اخیر مکانیســـم‌های وســـیعی را نشان می‌دهند که lncRNA ها توســـط آن اهدافشان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. LncRNA ها به صورت سیس و ترانس بر روی بیـــان ژن‌ها تأثیر می‌گذارند (شـــکل ۲). در حالت ســـیس RNA های غیر کد کننده بلنـــد، بیان ژن‌هایی را نزدیک یا دور از محل رونویســـی خودشان بر روی همان کروموزوم کنترل می‌کنند. در حالی که RNA های غیر کد کننده‌ای که به صـــورت ترانس عمل می‌کنند موجـــب مهار یا فعال شـــدن ژن‌هایی که روی کروموزوم دیگری قرار گرفته است می‌شـــوند. اغلب lncRNA ها عملکردشان از نوع ترانس است و عملکردهای متنوعی دارند (شکل ۳) (۴).



شکل ۲: فرم سیس (A) و فرم ترانس (B) lncRNA (4) .

عملکرد به صورت پیامی[۱۸]: رونویسی از بعضی lncRNAها در پاســـخ به شـــرایط خاص از جمله استرس‌های سلولی و دمایی انجام می‌شـــود. بنابرایـــن lncRNA ها می‌توانند به عنـــوان ســـیگنال‌های مولکولی و به عنـــوان مارکرهای بیولوژیکی عمل کنند.

راهنما[۱۹]: بســـیاری از lncRNA ها بـــه عنوان راهنما عمل می‌کنند، در واقع پروتئین‌ها را به جایگاه هدف خاص راهنمایی می‌کنند.

طعمه[۲۰]: بســـیاری از lncRNA ها به عنوان یک طعمه عمـــل می‌کنند، در واقع با اتصال به فاکتورهای رونویســـی که دارای توالی مکمل با آن‌ها می‌باشـــند، از عملکرد آن‌ها جلوگیری می‌کنند و باعث عدم اتصال فاکتورهای رونویسی به DNA هدف خود می‌شود.

جـــاذب microRNA[۲۱]: برخـــی از lncRNA ها در فرآیندهای پس از نسخه برداری تأثیر گذار هستند و با اتصال به microRNA های مکمل، از اتصال microRNA ها به mRNA هدف جلوگیری می‌نمایند.

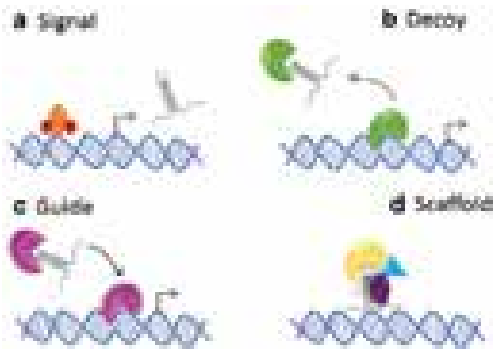
ترکیبات ریبونکلئوپروتئینی[۲۲]: lncRNA ها به ترکیب خاصی از پروتئین‌های تنظیمی متصل می‌شوند و مانند یک داربســـت ریبونکلئوپروتئینی عمل می‌کنند و تغییراتی در ساختار کروماتین به وجود می‌آورند.

تنظیـــم کننده کروماتین[۲۳]: lncRNA ها با به کارگیری کمپلکس تنظیم کننده کروماتینی در جهت رشـــته سیس DNA سبب ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی می‌شوند.

همچنین به عنوان داربســـتی[۲۴] بـــرای بعضی پروتئین‌ها به منظـــور ایجاد کمپلکس پروتئینی ایفـــای نقش می‌کنند و یا دارای نقش آلوستریک می‌باشند که با اتصال به پروتئین های تنظیمی ســـبب تغییر ســـاختار و در نتیجه عملکرد پروتئین می‌گردنـــد. برخی lncRNA ها به طور مســـتقیم mRNA مـــورد نظر را هدف قرار می‌دهنـــد و در ۸- ممانعت از ترجمه، ۹- تنظیم اسپلایسینگ[۲۵]، ۱۰- تخریب و تجزیه نقش دارند (۹).

18- Signaling
19- Guides
20- Decoy
21- Micro RNA sponge
22- Ribonucleo components
23- Scaffold
24- Recruitment of chromatin complex
25- Splicing

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]



شکل ۳: انواع مکانیسم عملکرد lncRNA ها (۹).

❑ ۵,۱- نقش lncRNA ها در تمایز

پیچیدگی موجودات رابطه مستقیمی با میزان lncRNA های غیر کد شونده آن‌ها دارد. به این معنا که هر چه موجودی پیچیده تر باشد، تنوع RNA غیر کد شونده بیشتر می‌شود. به عبارت دیگر RNA های غیرکد شونده به خصوص lncRNA ها نقش مهمی در ایجاد تمایز و تکامل سلولی دارند. خاصیت بیش توانی سلول‌های بنیادی به تنظیم نسخه برداری به صورت دقیق و حساب شده نیاز دارد که توسط فاکتورهای رونویسی از جمله Nanog, Sox2, Oct4 صورت می‌گیرد. علاوه بر این اجزاء پروتئینی، lncRNA ها نیز در خاصیت بنیادینگی سلول‌های بنیادی نقش دارند. پیش بینی شده است که در حدود ۲۶ lncRNA در تنظیم خاصیت چند توانی[۲۶] سلول‌های بنیادی نقش دارند و حدود ۳۰ lncRNA بیان ژن‌های خاص مرتبط با تمایز را سرکوب می‌کنند (۱۰). lncRNA ها در تمایز سلول‌های بنیادی نقش دارند، به عنوان مثال یک lncRNA به نام Xist که در غیر فعال‌سازی کروموزوم X جهت همسان سازی تعداد کروموزوم‌ها در جنس نر و ماده نقش دارد. به طور کلی شواهد نشان می‌دهد که lncRNA ها در حفظ ویژگی‌های سلول‌های بنیادی نقش قابل توجهی دارند (۱۱).

lncRNA ها علاوه بر نقش در تمایز سلول‌های بنیادی، در تولید IPS[۲۷] نیز می‌توانند نقش داشته باشند. سلول‌های بنیادی می‌توانند از سلول‌های تمایز یافته انتهایی مانند C-myc،Oct4،Sox2 و Nanog تولید شوند. به نظر می‌آید که lncRNA Mistral و linc-RNA-ROR در جهت عکس یکدیگر کار کنند. در واقع Mistral باعث تمایز سلول بنیادی به سمت سلول تمایز یافته می‌شود در حالی که lncRNA-ROR باعث تمایز معکوس سلول تمایز یافته شود (۱۲).

❑ ۵,۲- نقش lncRNA ها در تنظیم اپی‌ژنتیکی

HOTAIR یکی از lncRNA هایی است که در رابطه با نقش آن در تنظیم اپی ژنتیکی مطالعات بسیاری انجام شده است. با وجود تنوع در مسیرهای عملکردی در تومورها، HOTAIR اولین lncRNA ای است که دینامیک کروماتین را به کمک پروتئین‌های کروماتین (PRC2) و زیر واحدهای کاتالیتیکی متیل ترانسفرازی آن‌ها (EZH2) به صورت ترانس تنظیم می‌کند. جایگاه‌های هدف HOTAIR، کلاستر HODX را در کروموزوم ۲ و صدها جایگاه گسترده در ژنوم احاطه می‌کنند. HOTAIR علاوه بر اتصال به PRC2 با یک دومین ساختاری در انتهای ۵'، در انتهای ۳' خود نیز با یک کمپلکس چند پروتئینی تشکیل شده با LSD1[۲۸]، REST[۲۹] و coREST[۳۰] برهمکنش داده و سپس هیستون H3K4 را برای جلوگیری از فعال شدن ژن دمتیله می‌کند. مشابها، بیان ANRIL به طور آنالوگ در سرطان‌ها برای اتصال به هر دو جزء CBX7 برای PRC1 و جزء SUZ12 برای PRC2 جهت تری‌متیله کردن H3k27 متصل شده، سرانجام

26- Plory Potency
27- Induced pluripotent stem cells
28- Lysine-specific histone demethylase 1A
29- RE1 Silencing Transcription Factor
30- REST corepressor 1

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

باعث سرکوب جایگاه سرکوبگر توموری INK4A/p16 و INK4B/P15 می‌شود (۱۳).

از طرف دیگر بسیاری از lncRNA ها به صورت سیس روی همان کروماتین عمل می‌کنند، بنابراین اصلاح کننده‌های کروماتینی ژن‌های همسایه را روی آلل والدی که از آن کد شده‌اند هدف قرار می‌دهند، مثل Igf2r که توسط lncRNA ی AIRN نشانگذاری می‌شود. این lncRNA کمپلکس اپی ژنتیکی سرکوبگر G9a را برای متیله کردن رزیدوهای H3K9 روی ناحیه ژنومی مجاور فراخوانده و بعد از آن به روش سیس کلاستر ژنی Igf2r/Slc22a2/Slc22a3 را روی آلل والدی خاموش می‌کند. علاوه بر تغییرات هیستونی، متیلاسیون DNA به واسطه lncRNA نیز بخش مهمی از تنظیم اپی ژنتیکی در سرطان است. متیلاسیون DNA در جفت نوکلئوتیدهای CpG به طور رایج با سرکوب بیان ژن درگیر در نشانگذاری و جبران مقداری[31] در ارتباط است (۱۴). IGF2 در مقابل و مجاورت با H19 نسخه برداری می‌شود، که این نواحی نشان دهنده الگوی بیانی ویژه با منشأ والدی هستند (۱۵). متیلاسیون نابجای DNA در بالا دست پروموتور H19 تا حدودی مسئول از دست رفتن نشانگذاری IGF2 در سرطان‌ها است. LncRNA نشانگذاری شده بعدی، XISt، جبران مقداری تقریباً ۱۰۰۰ ژن روی کروموزوم X، شامل کل XCI ماده، را ابقاء می‌کند.

مهم تر از همه، بیان نابجای انکوژن های متصل به X روی کروموزوم X به طور بالقوه در فنوتیپ سرطان‌ها مشارکت می‌کند (۱۶). به علاوه، Tsix آنتی سنس می‌تواند واسطه خاموشی طولانی مدت XISt از طریق فراخوانی DNMT3A برای هیپرمتیلاسیون پروموتور XISt باشد که در این میان، DNMT3A و DNMT3B سیتوزین های غیرمتیله را متیلیه می‌کنند در حالی که DNMT1 نواحی هایپر متیله DNA را تشخیص می‌دهد (۱۷).

❑ ۵,۳- نقش lncRNA ها در تنظیم نسخه برداری

علاوه بر تعدیل اپی ژنتیکی، lncRNA ها به عنوان تنظیم کننده‌های اصلی در مسیرهای نسخه برداری هستند. اساساً، نسخه برداری lncRNA ممکن است ساختار کروماتین را باز نموده و دومین‌های اتصال را در معرض ماشین نسخه‌برداری قرار داده و به این وسیله، سبب افزایش بیان ژن‌های کد کننده نزدیک شود. از طرف دیگر، اشغال شدن ماشین نسخه برداری روی جایگاه ژن lncRNA از اتصال نواحی کد کننده مجاور به طور فیزیکی جلوگیری نموده و سبب بلوکه کردن نسخه برداری آن‌ها می‌شود. علاوه بر اجزای رونویسی پایه، lncRNA ها همچنین به طور مستقیم می‌توانند تکمیل کننده‌های ژنی را با توجه به تکامل آن‌ها دنبال کنند و با فاکتورهای نسخه‌برداری ارتباط برقرار کرده و از تغییرات کروماتین جلوگیری می‌کنند (۱۸).

LINCRNA-P21 یک lncRNA است که توسط P53 بعد از آسیب DNA فعال شده و به hnRNP-K متصل و آن را به اهداف ژنومیک خود راهنمایی نموده، که منجر به سرکوب نسخه برداری ژن‌های ضد آپوپتوزی در مسیر وابسته به p53 می‌شود (۱۹). اما lncRNA دیگر القاء شونده با p53 که در بالا دست P21 قرار دارد، یعنی PANDA، تأثیر متضادی را با به دام انداختن NF-YA از ژن‌های پروآپوپتوزی خود مثل FAS و BIK داشته و بدان وسیله در بقای سلول سرطانی و مقاومت به شیمی درمانی نقش دارد (۲۰). سرکوبگر دیگر تومور، GAS5، به دومین اتصالی به DNA ی GR's با تشکیل ساختار ثانویه متصل می‌شود. در این مورد GAS5 به طور رقابتی از اتصال عناصر مسئول گلوکوکورتیکوئیدی به DNA جلوگیری نموده و نسخه برداری را فعال نموده و سبب مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها و بقاء سلول می‌شود (۲۱).

❑ ۵,۴- نقش lncRNA ها در تنظیم پس از نسخه برداری

MALAT1 علاوه بر تنظیم نسخه برداری، بعد از نسخه‌برداری بیان ژن‌های اسکلت سلولی و ماتریکس خارج

31- Dosage compensation

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

سلولی را با تنظیم پیرایش بر اساس برهمکنش با SR ها تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۲).

❑ ۶- نقش lncRNA ها در بیماری‌های انسانی

❑ ۶,۱- سرطان

مطالعات اخیر حاکی از نقش فزاینده و بیان نابجای هزاران lncRNA در انواع مختلف سرطان‌های انسانی است (۲۳). به عنوان مثال lncRNA-ATB از طریق مسیر پیام رسان TGF-B و چندین مرحله از فرآیند متاستاز کارسینومای هپاتوسلولار طی دو مکانیسم غیرمستقل فعال می‌شود. در اولین مکانیسم این رونوشت به عنوان یک ceRNA عمل می‌کند و با متوقف کردن اعضای خانواده miR200، سبب کاهش دسترسی این خانواده از miRNA ها به رونوشت‌های آن‌ها می‌شود. این رویداد سبب القای بیان lncRNA دیگری به نام 2Zeb1 می‌شود که این lncRNA باعث کاهش بیان پروتئینی به نام E-cadherin و به دنبال آن تغییر وضعیت سلول‌ها از اپیتلیالی به مزانشیمی و در نهایت افزایش متاستاز می‌شود. در مکانیسم دوم lncRNA-ATB به mRNA ی IL-11 متصل می‌شود و سبب افزایش پایداری آن می‌گردد. افزایش در سطح بیان IL-11 به واسطه این lncRNA سبب فعال شدن مولکول StAT3 می‌گردد. این به نوبه خود موجب افزایش تمایل ذاتی سلول‌ها به بقا و موفقیت آن‌ها در ایجاد کلونی در بافت‌های جدید می‌گردد. بیان lncRNA-ATB یک پیش بینی کننده قابل اعتماد از بروز یا عود بیماری می‌باشد و نرخ بقای کلی را در بیماران مبتلا به هپاتو سلولار کارسینوما تخمین می زند (۲۴).

lncRNA، EPS دیگری است که در مراحل نهایی تمایز انواع سلول‌های خونی بیان می‌شود. مهار این lncRNA سبب جلوگیری از تمایز سلول‌های خونی و در نتیجه القای آپوپتوز در آن‌ها می‌شود. نکته قابل توجه این است که بیان نابجای همین lncRNA باعث مهار ژن‌های پیش آپوپتوزی مانند Pycard و در نتیجه مهار آپوپتوز در سلول‌های خونی می‌شود. بیان بالای Pycard سبب مهار تکثیر سلول‌های خونی و القای آپوپتوز یا تمایز در این سلول‌ها می‌گردد (۲۵).

❑ ۶,۲- سندروم دی جرج

سندروم دی جرج یک اختلال هتروژن می‌باشد که سبب بدشکلی‌های تکاملی، مشکلات رفتاری و شناختی و نیز افزایش خطر اختلالات روانی می‌شود. این سندروم به علت حذف ناحیه کروموزومی 22q11.2 ایجاد می‌شود که این ناحیه یک lncRNA تنظیمی به نام DGCR4 کد می‌کند که این نشان از نقش بالقوه این lncRNA در تنظیم تکامل عصبی و فنوتیپ این ناهنجاری دارد (۲۶).

❑ ۶,۳- بیماری‌های قلبی و عروقی

از جمله RNA های بلند غیر کد کننده که در بروز بیماری‌های قلبی و عروقی نقش دارد می‌توان به RNA غیر کد کننده آنتی سنس در لوکوس INK4 اشاره کرد که به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری‌های قلبی و عروقی در نظر گرفته شده است (۲۷). lncRNA، MIAT دیگری است که در بروز سکته قلبی نقش دارد. تا کنون استفاده از lncRNA های موجود در جریان خون به عنوان بیومارکرهای قلبی با پیشرفت کندی مواجه بوده است و علت آن هم ناپایداری آن‌ها در مایعات بدن است (۲۸). LIPCAR یک lncRNA میتوکندریایی است که مربوط به بازسازی قلب و نارسایی مزمن قلبی می‌باشد. پیشنهاد شده است که می‌توان از این lncRNA به عنوان یک بیومارکر بالقوه قلبی استفاده کرد (۲۹).

❑ ۶,۴- مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خود ایمنی پیچیده است که سبب التهاب و دمیلینه شدن سیستم عصبی مرکزی و طناب عصبی می‌شود. مطالعات ایمونولوژیکی اخیر نشان داده است که فعالیت غیر طبیعی کلاستر تمایزی ۸ سلول‌های لنفوسیت T (CD8+) در پاتولوژی MS نقش ویژه ای دارد و از آنجایی که lncRNA های بسیاری درگیر در تمایز و فعالیت سلول‌های CD8 لنفوسیت T هستند بنابراین ممکن است در ایجاد و پیشرفت MS نیز نقش برجسته ای داشته باشند. lncRNA ، MALAT1 ای است که تغییر بیان آن در بسیاری از سرطان‌ها دیده شده است، به عنوان یک مارکر پیش بینی کننده برای متاستاز

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

سرطان می‌باشـــد. این lncRNA در بافت‌های مختلف از جمله سیستم عصبی مرکزی و سیستم ایمنی بیان می‌شود. با توجه به نقش MALAT1 در سیســـتم عصبی، گزارش شـــده اســـت که این lncRNA می‌تواند در بیماری زایی MS نیـــز ایفای نقش کنـــد. lncRNA ،GAS5 دیگری اســـت که از طریق میانکش با کمپلکس‌های تعدیل کننده کروماتین PRC2 و افزایش ماکروفاژ های M2 در دمیلینه شدن نورون‌ها نقش دارد (۳۰).

❑ نقش RNA های غیر کد کننده بلند به عنوان فاکتورهای پیش آگهی و تشخیص بیماری‌ها

کشف این که lncRNA ها به عنوان تنظیم کننده‌های کلیدی بیماری‌ها، از جمله ســـرطان هستند، با چشم انداز اســـتفاده از این مولکول‌ها به عنوان اهداف تشـــخیصی و درمانی همراه بوده اســـت. بیان بسیاری از lncRNA ها از جمله HOTAIR ،ANRIL و MALAT-1 محدود بـــه بافت خاص و یک بیماری خاص بـــوده و می‌توانند به عنوان نشـــانگر پیش آگهی مورد اســـتفاده قرار گیرند. هم اکنون، تعـــداد lncRNA های مورد اســـتفاده به عنوان نشانگرهای بیوشـــیمیایی برای تشخیص و پیش آگهی در حال افزایش است و برخی از آن‌ها برای استفاده‌های بالینی تأیید شـــده‌اند. یکی از مهم‌ترین مزایـــای lncRNAها، پایـــداری بالای آن‌ها، به ویـــژه هنگامی که در معرض نانو ذرات مانند اگزوزوم ها و اجســـام آپوپتوتیک قرار دارند و حضور آن‌ها در مایعات بدن است. بنابراین، آن‌ها می‌توانند با نمونه‌گیری از خون، ادرار یا بزاق و ســـپس با اســـتفاده از روش واکنـــش زنجیره ای پلیمراز (PCR) اندازه گیری شوند. همچنین برخی از lncRNA ها می‌توانند به عنوان فاکتور تشـــخیصی یـــا پیش آگهی عمل کننـــد. به عنوان مثال، یـــک lncRNA به نام PCA3 تـــا حد زیادی با خطر ابتلا به سرطان پروستات همراه است و معمولاً برای تعیین خطر ابتلا به سرطان پروستات از نمونه‌های ادرار و ممانعت از انجام بیوپســـی غیر ضروری پروستات استفاده می‌شـــود. به طور کلی، تمام lncRNA ها با نقش تعیین کننده در تشخیص و پیش آگهی بیماری‌ها، بر فرآیندهای مرتبط با چرخه ســـلولی مانند تکثیـــر، تهاجم و بقا تأثیر می‌گذارند (۴).

❑ نتیجه گیری

lncRNA ها رونوشـــت‌هایی هســـتند کـــه کد کننده پروتئین نبوده و از طریق ســـاختار مولکولی خود با ســـایر مولکول‌ها در تعامل می‌باشـــند. ایـــن مولکول‌ها در کنترل انواع مختلف فرآیندهای سلولی مانند رشد، تقسیم و تمایز ســـلول نقش‌های حیاتی دارند. به علاوه، lncRNA ها در بیماری‌های مختلف انسانی نقش دارند و اختلال در تنظیم آن‌ها ســـبب ایجاد بیماری‌های ویروسی می‌شود. بنابراین، lncRNA هـــا کاربرد بالقوه ای را به عنوان نشـــانگر برای غربالگـــری، تشـــخیص، پیش آگهی، پیش بینی پاســـخ به درمان و ارزیابی درمان دارند.

پیش بینی می‌شـــود در آینده نزدیک بـــا افزایش روند مطالعه lncRNA ها، به تدریـــج درک عمیق تری از این مولکول‌ها حاصل خواهد شد.

References

1- Consortium EP. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. Nature. 2012;489(7414):57-74.

2- Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. Molecular Cancer. 2011;10:38.

3- DiStefano JK. The emerging role of long noncoding RNAs in human disease. Disease Gene Identification: Springer; 2018. p. 91-110.

4- Gheitasi R, Manoochehri H, Dalil N, Gharib A. LncRNAs: A new trend in molecular biology of diseases; A review. Chronic Diseases Journal. 2019;7195-206 (3).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

5- Yin Q-F, Yang L, Zhang Y, Xiang J-F, Wu Y-W, Carmichael GG, et al. Long noncoding RNAs with snoRNA ends. Molecular cell. 2012;48(2):219-30.

6- Laurent GS, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long noncoding RNA classification. Trends in Genetics. 2015;31(5):239-51.

7- Sone M, Hayashi T, Tarui H, Agata K, Takeichi M, Nakagawa S. The mRNA-like noncoding RNA Gomafu constitutes a novel nuclear domain in a subset of neurons. Journal of Cell Science. 2007;120(15):2498-506.

8- Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. Cell. 2009;136(4):629-41.

9- Dastmalchi N, Safaralizadeh R, Nargesi MM. LncRNAs: Potential Novel Prognostic and Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer. Current medicinal chemistry. 2019.

10- Hannon G, Delas J. LncRNA Spehd regulates hematopoietic stem/progenitor cells and is required for multilineage differentiation. 2019.

11- Keshavarz M, Asadi MH. Long non-coding RNA ES 1 controls the proliferation of breast cancer cells by regulating the Oct4/Sox2/miR-302 axis. The FEBS journal. 2019.

12- Hong F, Gu W, Jiang J, Liu X, Jiang H. Anticancer activity of polyphyllin I in nasopharyngeal carcinoma by modulation of lncRNA ROR and P53 signalling. Journal of drug targeting. 2019:1-6.

13- Zhang E-b, Kong R, Yin D-d, You L-h, Sun M, Han L, et al. Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miR-99a/miR-449a. Oncotarget. 2014;5(8):2276.

14- Law JA, Jacobsen SE. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. Nature Reviews Genetics. 2010;11(3):204-20.

15- Steinhoff C, Paulsen M, Kielbasa S, Walter J, Vingron M. Expression profile and transcription factor binding site exploration of imprinted genes in human and mouse. BMC genomics. 2009;10(1):144.

16- Spatz A, Borg C, Feunteun J. X-chromosome genetics and human cancer. Nature Reviews Cancer. 2004;4(8):617-29.

17- Brookes E, Shi Y. Diverse epigenetic mechanisms of human disease. Annual review of genetics. 2014;48:237-68.

18- Yang L, Froberg JE, Lee JT. Long noncoding RNAs: fresh perspectives into the RNA world. Trends in biochemical sciences. 2014;39(1):35-43.

19- Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. Cell. 2010;142(3):409-19.

20- Hung T, Wang Y, Lin MF, Koegel AK, Kotake Y, Grant GD, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. Nature genetics. 2011;43(7):621-9.

21- Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Noncoding RNA Gas5 is a growth arrest and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. Science signaling. 2010;3(107):ra8.

22- Tano K, Mizuno R, Okada T, Rakwal R, Shibato J, Masuo Y, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. FEBS letters. 2010;584(22):4575-80.

23- Amin Jafari Oliayi MHA, Farzane Amirmahani. SNHG6 203 Transcript Could be Applied as an Auxiliary Factor for more Precise Staging of Breast Cancer. Journal of Kerman University of Medical Sciences. 2019;26(4):253-9.

24- Yuan J-h, Yang F, Wang F, Ma J-z, Guo Y-j, Tao Q-f, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. Cancer cell. 2014;25(5):666-81.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

25- Vignjevic S, Budec M, Markovic D, Dikic D, Mitrovic O, Diklic M, et al. Glucocorticoid receptor mediates the expansion of splenic late erythroid progenitors during chronic psychological stress. J Physiol Pharmacol.2015;66(1):91-100.

26- Johnson R, Teh CH-L, Jia H, Vanisri RR, Pandey T, Lu Z-H, et al. Regulation of neural macroRNAs by the transcriptional repressor RESt. Rna. 2009;15(1):85-96.

27- Motterle A, Pu X, Wood H, Xiao Q, Gor S, Liang Ng F, et al. Functional analyses of coronary artery disease associated variation on chromosome 9p21 in vascular smooth muscle cells. Human molecular genetics. 2012;21(18):4021-9.

28- Ishii N, Ozaki K, Sato H, Mizuno H, Saito S, Takahashi A, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction. Journal of human genetics. 2006;51(12):1087.

29- Kumarswamy R, Bauters C, Volkmann I, Maury F, Fetisch J, Holzmann A, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. Circulation research. 2014;114(10):1569-75.

30- Gupta M, Martens K, Metz LM, de Koning AJ, Pfeffer G. Long noncoding RNAs associated with phenotypic severity in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2019:101407.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]